

VU Research Portal

Therapeutic drug monitoring to optimize biological treatment: opportunities and challenges

Kneepkens, E.L.

2016

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Kneepkens, E. L. (2016). *Therapeutic drug monitoring to optimize biological treatment: opportunities and challenges*. [PhD-Thesis – Research external, graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Reumatoïde artritis, artritis psoriatica en ankyloserende spondylitis (ziekte van Bechterew) zijn chronische inflammatoire ziekten die gekenmerkt worden door een abnormale reactie van het afweersysteem. Dit kan resulteren in een scala aan symptomen, afhankelijk van het type ziektebeeld, waaronder zwelling en pijn aan de gewrichten, omringende pezen en de wervelkolom, en afwijkingen aan de huid. De ontstekingen kunnen op termijn ook het botweefsel onherstelbaar beschadigen.

De abnormale reactie van het afweersysteem vormt het aangrijpingspunt van de behandeling via ontstekingsremmende medicijnen, die eventueel in combinatie met pijnstillende medicijnen gegeven worden. Inmiddels zijn er verschillende groepen van ontstekingsremmende medicijnen beschikbaar en dit proefschrift focust op de groep van *biologicals*. De patiënten die biologicals krijgen voorgeschreven hebben vaak eerder onvoldoende gereageerd op andere ontstekingsremmende medicijnen of konden deze door bijwerkingen niet verdragen.

Het afweersysteem bestaat uit verschillende moleculen, cellen en weefsels met een remmende of stimulerende werking op de afweerreactie. Er zijn verschillende typen biologicals beschikbaar die zich onder andere onderscheiden doordat ze een andere doelcel (target) hebben of op een andere manier deze blokkeren. De meeste ervaring is inmiddels opgedaan met biologicals die de werking van tumor necrosis factor (TNF) blokkeren. Bij onvoldoende effect van deze zogeheten TNF-blokkers kan geswitcht worden naar een biological met een ander target.

Biologicals verminderen de klachten aanzienlijk of geheel in een groot deel van de patiënten, maar bij ongeveer 40% is het effect onvoldoende en blijft de chronische ontsteking (deels) bestaan, met alle negatieve gevolgen van dien. Daarnaast is het chronisch gebruik van biologicals ook kostbaar: ongeveer 14.000 euro per patiënt per jaar (www.medicijnkosten.nl). Het kosteneffectief optimaliseren van de behandeling met biologicals (reduceren van onder- en overbehandeling) is daarmee een belangrijk onderwerp in de klinische praktijk en in de wetenschap, zowel binnen als buiten de reumatologie.

Biologicals worden voorgeschreven in een standaarddosering, dat wil zeggen, iedere volwassen patiënt krijgt dezelfde dosis ongeacht potentiële farmacokinetische verschillen (met uitzondering van het gewicht van de patiënt bij per infuus toegediende biologicals). Eerder onderzoek heeft aangetoond dat met deze standaarddosering de medicijnspiegel in het bloed, gemeten net voordat de volgende injectie wordt toegediend (*dalspiegel*), sterk varieert tussen mensen. Dit suggereert dat een individuele dosering rationeler is en dat dit onder- of overbehandeling kan reduceren. Het identificeren van de optimale dosis per patiënt gebeurt momenteel aan de hand van klinische uitkomstmaten, wat redelijk goed gaat, maar het meten van medicijnspiegels zou van toegevoegde waarde kunnen zijn.

De doelstelling van dit proefschrift is om de relatie te onderzoeken tussen de medicijnspiegel van enkele biologicals, de farmacokinetiek en het klinische effect in verschillende patiëntengroepen, waarvoor bij start van het onderzoek weinig tot geen literatuur beschikbaar was (hoofdstuk 2: adalimumab en artritis psoriatica en de ziekte van Bechterew; hoofdstuk 3: etanercept en de ziekte van Bechterew; hoofdstukken 4 en 5: golimumab en tocilizumab en reumatoïde artritis). Daarnaast worden er nog twee andere onderzoeken beschreven: een afbouwstudie van TNF-blokkers (hoofdstuk 6) en een vingerprikstudie om de adalimumab-medicijnspiegel te meten (hoofdstuk 7).

In **hoofdstuk 2** werd de relatie onderzocht tussen de medicijnspiegel van adalimumab (een TNF-blokker) en het effect op de ziekteactiviteit in patiënten met de ziekte van Bechterew of artritis psoriatica, met in het bijzonder aandacht voor de ontwikkeling van antistoffen tegen adalimumab. Biologicals zijn eiwitstructuren die als lichaamsvreemd herkend kunnen worden door het afweersysteem waardoor antistoffen aangemaakt worden tegen het medicijn, wat een effectieve werking van het medicijn belemmert. Dit fenomeen wordt immunogeniciteit genoemd.

In 27% en 22% van de patiënten met respectievelijk de ziekte van Bechterew en artritis psoriatica waren antistoffen tegen adalimumab in het serum aantoonbaar. Dit percentage was vooral voor patiënten met de ziekte van Bechterew hoger dan eerder gevonden in een groep patiënten met reumatoïde artritis, waarschijnlijk omdat patiënten met de ziekte van Bechterew minder vaak behandeld worden met andere afweerverlagende medicijnen zoals methotrexaat. Over methotrexaat en enkele andere afweerverlagende medicijnen is bekend dat ze het risico op immunogeniciteit verlagen en de medicijnspiegel van de biological kunnen verhogen. Het gebruik van biologicals in combinatie met andere afweerverlagende medicijnen is daarmee een manier om de behandeling met biologicals te optimaliseren.

In **hoofdstuk 3** werd de relatie onderzocht tussen de medicijnspiegel van etanercept (een TNF-blokker) en het effect op de ziekteactiviteit in patiënten met de ziekte van Bechterew. In deze studie werd gevonden dat patiënten met een lagere etanercept medicijnspiegel vaker een hogere ziekteactiviteit behielden na start van de behandeling. Door de structuur van etanercept is immunogeniciteit een onwaarschijnlijke verklaring voor de gevonden variatie in medicijnspiegel. Welke andere factoren het verschil in medicijnspiegel kunnen verklaren is grotendeels onbekend.

De verschillen in medicijnspiegel tonen aan dat een individuele dosis waarschijnlijk tot een optimalere behandeling met etanercept leidt.

In **hoofdstuk 4** werd de relatie onderzocht tussen de medicijnspiegel van golimumab (een TNF-blokker) en het effect op de ziekteactiviteit in patiënten met reumatoïde artritis. Tijdens de behandeling met deze TNF-blokker werd eveneens tussen patiënten een grote variatie in medicijnspiegel gevonden, maar het aantal patiënten met detecteerbare antistoffen tegen golimumab was beperkt. Dit kan komen door de gebruikte testmethode (*assay*), want de meeste assays kunnen alleen antistoffen tegen een biological detecteren in afwezigheid van medicijn in het bloed (*drug interference*). Andere

verklaringen kunnen zijn: de beperkte onderzoekspopulatie of een minder immunogene structuur van golimumab. Ook een verschil in dosis kan effect hebben op de immunogene reactie. Het bestuderen van factoren die de immunogeniciteit beïnvloeden kan belangrijke aanknopingspunten bieden om de behandeling op individueel niveau te optimaliseren.

In hoofdstuk 5 werd de relatie onderzocht tussen de medicijnspiegel van tocilizumab en het effect op de ziekteactiviteit in patiënten met reumatoïde artritis. Tocilizumab is een interleukine-6 (IL-6) receptor (IL-6R) blokker. Net als bij de TNF-blokkers werd ook bij tocilizumab een grote variatie in medicijnspiegels gevonden, maar dit kon niet verklaard worden door immunogeniciteit, zoals bij de meeste TNF-blokkers. De medicijnspiegel van tocilizumab lijkt veel meer beïnvloed te worden door *target-binding* (de IL-6R): hoe meer target er in het lichaam aanwezig is, hoe minder medicijn in het bloed gedetecteerd kan worden. Tocilizumab is een interessante biological vanwege de directe relatie tussen IL-6 en *c-reactive protein* (CRP). De resultaten van dit onderzoek gaven nieuwe inzichten ten aanzien van de balans tussen dosis, farmacokinetiek, target en target doelcellen (de receptor).

Als de medicijnspiegel door verschillende farmacokinetische factoren in het lichaam, zoals immunogeniciteit en/of *target-binding*, te laag wordt om alle doelcellen te neutraliseren dan, wordt de ontstekingscascade onvoldoende geremd en blijven ontstekings-symptomen bestaan (onderbehandeling). Daarom is de optimale dosis van een biological de dosering waarmee in de individuele patiënt een medicijnspiegel wordt behaald die hoog genoeg is om al het *target* te binden. Een dosering die boven die medicijnspiegeldrempel uitstijgt, levert waarschijnlijk geen extra klinische verbetering meer op (overbehandeling). Tussen onder- en overbehandelen ligt het optimale therapeutische medicijnspiegelbereik (*range*).

De hoeveelheid target in het lichaam van de individuele patiënt is nu nog niet (betrouwbaar) te meten. Daarom kan de therapeutische medicijnspiegelbereik alleen bepaald en gemonitord worden door middel van bestaande meetinstrumenten die de ziekteactiviteit objectiveren (zoals de disease activity score, DAS, of bath ankylosing spondylitis disease activity index, BASDAI). Deze conventionele meetinstrumenten bestaan uit meerdere componenten die de verschillende domeinen van de ziekte representeren (onder andere ontsteking, pijn, algemeen welbevinden) en gezamenlijk één maat geven voor de gehele ziekteactiviteit. Daarmee zijn deze meetinstrumenten ook zeer geschikt om de totale behandeling te monitoren, maar een ontregeling van het afweersysteem kan door veel meer moleculen, cellen of weefsels veroorzaakt worden dan alleen het target van de biological die toegediend wordt. Daarnaast wordt de ervaren ziekte-last ook door meer factoren bepaald dan alleen de ontsteking. Met andere woorden, de hoeveelheid target in de individuele patiënt laat zich waarschijnlijk niet altijd één-op-één vertalen naar een verandering in ziekteactiviteit zoals gemeten met conventionele meetinstrumenten. Daarom zijn alternatieve methoden nodig om het effect van een biological op moleculair niveau te monitoren en om de behandeling op een rationele en kosteneffectieve wijze te optimaliseren. In de afwezigheid van meetbaar target, of

een surrogaatmarker daarvan, is een medicijnspiegel een geschikt alternatief omdat het additionele informatie geeft over effectieve versus ineffectieve targetblokkade. Een ruim meetbare medicijn~~da~~spiegel geeft aan dat na binding van al het target er nog vrij medicijn in het bloed over is. Als er desondanks persisterende ontstekings symptomen zijn, dan zijn hiervoor waarschijnlijk één of meerdere andere onderdelen van het afweersysteem verantwoordelijk. Anderzijds, als er geen medicijn~~da~~spiegel meetbaar is in combinatie met persisterende ontstekings symptomen, dan kan het zijn dat de dosering voor deze patiënt onvoldoende is om al het target effectief te binden, bijvoorbeeld doordat er sprake is van immunogeniciteit of zeer hoge targetlevels. Het meten van de medicijnspiegel kan daarom in bepaalde gevallen bijdragen aan het optimaliseren van de biologische behandeling.

In **hoofdstuk 6** werd onderzocht of een lagere dosering dan de standaarddosering van een TNF-blokker mogelijk is in sommige patiënten, met behoud van een lage ziekteactiviteit. Minder frequent toedienen van het medicijn is voor de patiënt prettiger en bespaart ook veel geld, maar of het ook tot lagere langetermijnsrisico's leidt is momenteel onbekend. Ons onderzoek laat zien dat in een aanzienlijk aantal patiënten met langdurige lage ziekteactiviteit de dosering van de TNF-blokker verlaagd kan worden. In het geval er toch een substantiële toename van ziekteactiviteit (*flare*) optreedt na dosisreductie, dan is terugkeer naar de voorgaande dosis meestal voldoende. Echter, het is onbekend of een dosisreductie van sommige biologicals het risico op immunogeniciteit verhoogt. Een immunogene reactie kan de werking van de biological verminderen en daarom is het belangrijk dit fenomeen te bestuderen in afbouwstudies. Onze studie laat zien dat het optreden van detecteerbare antistoffen na dosisreductie zeldzaam is.

In **hoofdstuk 7** werd een nieuwe methode onderzocht om de medicijnspiegel van adalimumab en de spiegel van antistoffen tegen adalimumab te meten. Momenteel is het noodzakelijk dat patiënten voor bloedafname naar het ziekenhuis komen, bij voorkeur op ~~da~~spiegelmoment (vanwege *drug interference*). Dit vormt in de dagelijkse klinische praktijk een obstakel om medicijnspiegels te bepalen, daarnaast belemmert het ook de mogelijkheid om mid-intervalspiegels te meten om meer kennis over de farmacokinetiek te verzamelen. In hoofdstuk 7 wordt een methode beschreven om bloed te verzamelen via een vingerprik. De studie laat zien dat de medicijnspiegel van adalimumab en van antistoffen tegen adalimumab in het bloed goed meetbaar zijn via de vingerprik in vergelijking met de conventionele methode van veneuze bloedafname. Deze methode is patiëntvriendelijker en biedt een oplossing voor bestaande belemmeringen bij het meten van medicijnspiegels van biologicals in de dagelijkse praktijk.

Concluderende opmerkingen en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek

Voor het optimaliseren van de behandeling met biologicals is het van belang om immunogeniciteit beter te begrijpen, vooral inductie van immune tolerance, dit is het fenomeen dat het immuunsysteem niet meer op de biological reageert alsof het een lichaamsvreemd eiwit is, en het identificeren van factoren die het risico op immunogeniciteit verhogen of verlagen (onder andere genetische variaties). Verschillende initiatieven hiervoor zijn al gestart, zoals het ontwikkelen van drugtolerante assays (methode om antistoffen tegen een biological te meten in de aanwezigheid van medicijn in het bloed) en studies zoals Anti-Biopharmaceutical Immunization: prediction and analysis of clinical relevance to minimize the RISK (ABIRISK) (www.abirisk.eu) en Impact of immunogenicity on anti-TNF response after switch (INTENT) (EudraCT Number: 2015-002284-42).

Daarnaast is het voor het optimaliseren van de behandeling met biologicals van belang om het therapeutische medicijnspiegelbereik per biological, per ziektebeeld en per ziektefase te identificeren. Bij voorkeur met behulp van het target zelf of een geschikte surrogaatmarker daarvan, maar in afwezigheid van beide zal dit gedaan moeten worden op basis van de conventionele meetinstrumenten die de ziekteactiviteit objectiveren. Het verder exploreren van de balans tussen dosis, farmacokinetiek, therapeutische medicijnspiegelbereik, targetblokkade en de interactie tussen target en receptor is een zeer interessant. De kennis over deze balans zal bijdragen aan een beter begrip over de werking van dit soort medicijnen en een meer rationele en kosteneffectieve manier van behandelen ondersteunen. Momenteel is er een assay in ontwikkeling om *TNF in complex* te meten, als onderdeel van het *MOlecular Dagnostics in Rheumatoid Arthritis (MODIRA)* consortium.

Het identificeren van het therapeutische medicijnspiegelbereik is een belangrijke stap voor het opstellen en uitvoeren van prospectieve, TDM-gestuurde *randomized controle trials* (RCT's), zoals momenteel voor adalimumab gedaan wordt (NTR3509). Het identificeren van de range is noodzakelijk voor het (routinematig) meten van medicijnspiegels om dosisaanpassingen te sturen in de dagelijkse praktijk. Maar uiteindelijk is zo'n range een gemiddelde en wordt de individuele range bepaald door de hoeveelheid target dat op een bepaald moment in het lichaam van de patiënt aanwezig is. De kans op succesvolle dosisreductie lijkt daarom vooral afhankelijk te zijn van de verhouding tussen medicijnspiegel en hoeveelheid target in het lichaam van de individuele patiënt.

In conclusie, gezien de klinisch relevante verschillen in farmacokinetiek tussen patiënten, kan geconcludeerd worden dat een individuele dosering rationeler is dan een standaarddosering. Biologicals behoren tot een bijzondere medicijngroep die een unieke binding aangaan met een specifiek target en op die manier de werking ervan blokkeren. Dit vraagt om een nieuwe en innovatieve manier van doseren en monitoren, namelijk een manier die gebaseerd op de verhouding tussen de medicijnspiegel

en het target. In afwezigheid van methoden om het target, of een surrogaatmarker daarvan, (betrouwbaar) te meten, voorziet TDM in de additionele informatie over effectieve versus ineffectieve target blokkade. Meer kennis over de dynamiek tussen dosis, farmacokinetiek, farmacodynamiek, en vooral, de verhouding tussen medicijnspiegel en hoeveelheid target zal bijdragen aan een meer rationele en kosteneffectieve manier van behandelen van patiënten met biologicals.